

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-231501
 (43)Date of publication of application : 10.09.1996

(51)Int.Cl.

C07D207/28
 C07D401/12
 // A61K 31/40
 A61K 31/44
 (C07D401/12
 C07D207/28
 C07D213:70)

(21)Application number : 07-321604

(71)Applicant : KITASATO INST:THE

(22)Date of filing : 11.12.1995

(72)Inventor : OMURA SATOSHI
 SUNATSUKA TOSHIAKI
 TANAKA HARUO

(30)Priority

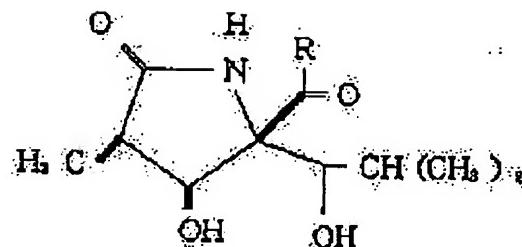
Priority number : 06324465 Priority date : 27.12.1994 Priority country : JP

(54) LACTACYSTIN DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new compound having neurite-extending action, low in cytotoxic activity, and useful as a medicine with high selective toxicity.

CONSTITUTION: This compound is expressed by the formula [R is a lower alkoxy, S-(CH₂)_nR1 [R1 is OH, carboxyl, a lower alkoxy carbonyl, a (substituted) phenyl, a (substituted) amino or pyridyl; (n) is 0-4] or S-(CH₂)_n-CH(R2)-R3 [R2 is a (substituted) amino, a lower alkyl or an amino acid residue; R3 is carboxyl, a lower alkoxy carbonyl, an amino acid residue, etc.]], e.g. 3-hydroxy-2-(1-hydroxy-2-methylpropyl)-4-methyl-5-oxo-2-pyrrolidine-ethanethiocarboxylate. The compound of the formula is obtained by reaction of lactacystin with a metal alcoholate such as sodium alcoholate in a lower alcohol such as methanol.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 09.12.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 22.11.2006

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-231501

(43)公開日 平成8年(1996)9月10日

| (51)Int.Cl. ^a | 識別記号 | 序内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|------|--------|---------------|--------|
| C 07 D 207/28 | | | C 07 D 207/28 | |
| 401/12 | 207 | | 401/12 | 207 |
| // A 61 K 31/40 | AAM | | A 61 K 31/40 | AAM |
| 31/44 | AAB | | 31/44 | AAB |
| (C 07 D 401/12) | | | | |

審査請求 未請求 請求項の数26 OL (全 15 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|-------------|------------------|---------|--|
| (21)出願番号 | 特願平7-321604 | (71)出願人 | 390027214 社団法人北里研究所 東京都港区白金5丁目9番1号 |
| (22)出願日 | 平成7年(1995)12月11日 | (72)発明者 | 大村 智 東京都港区白金5丁目9番1号 社団法人 北里研究所内 |
| (31)優先権主張番号 | 特願平6-324465 | (72)発明者 | 砂塚 敏明 東京都港区白金5丁目9番1号 社団法人 北里研究所内 |
| (32)優先日 | 平6(1994)12月27日 | (72)発明者 | 田中 晴雄 東京都港区白金5丁目9番1号 社団法人 北里研究所内 |
| (33)優先権主張国 | 日本 (JP) | (74)代理人 | 弁理士 小林 和盛 |

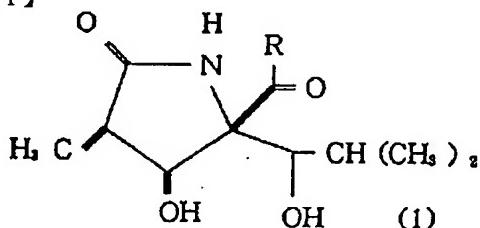
(54)【発明の名称】 ラクタシスチン誘導体

(57)【要約】

【課題】 公知のラクタシスチンより優れた神経突起伸長作用を有し、かつ選択性の高い新規ラクタシスチン誘導体を得ることにある。

【解決手段】 一般式(1)

【化1】

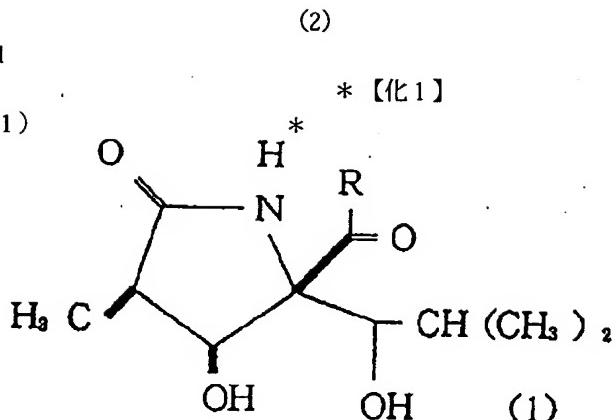


オキシカルボニルまたはアミノ酸残基、nは0~4の整数を示す)で表されるラクタシスチン誘導体またはその薬学的に許容される塩である。

(式中、Rは低級アルコキシ、-S-(CH₂)_nR¹基または-S-(CH₂)_nCH(R²)-R³基、R¹はヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいフェニル、置換または非置換アミノまたはピリジル基、R²は置換または非置換アミノ、低級アルキル、またはアミノ酸残基、R³カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルケニル

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)



(式中、Rは低級アルコキシ、 $-S-(CH_2)_nR^1$ 基、または $-S-(CH_2)_n-CH(R^2)-R^3$ 基、R¹はヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキカルボニル、置換基を有していてもよいフェニル、置換または非置換アミノ、またはピリジル基、R²は置換または非置換アミノ、低級アルキル、またはアミノ酸残基、R³はカルボキシ、低級アルコキカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、またはアミノ酸残基、nは0~4を示す)で表されるラクタシスチン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】 γ -ラクタムメチルエステルまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】 デス-N-アセチルアミノラクタシスチンまたはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項4】 デス-N-アセチルデスカルボキシラクタシスチンまたはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項5】 ラクタシスチンメチルエステルまたはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項6】 ラクタシスチンアリルエステルまたはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項7】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジンエタンチオカルボキシレートまたはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項8】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-プロパンチオカルボキシレートまたはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項9】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-イソ-プロパンチオカルボキシレートまたはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項10】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-ブタンチオカルボキシレートまたはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項11】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-1-メチル-1-プロパンチオカルボ

キシレートまたはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項12】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-1-ペンタンチオカルボキシレートまたはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項13】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジンフェニルチオカルボキシレートまたはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項14】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-2-ヒドロキシエタンチオカルボキシレートまたはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項15】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-3-ヒドロキシプロパンチオカルボキシレートまたはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項16】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-4-ヒドロキシフェニルチオカルボキシレートまたはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項17】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-2-N-メチルエタンチオカルボキシレートまたはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項18】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-2-N-ジメチルエタンチオカルボキシレートまたはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項19】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-1-カルボキシメチルチオカルボキシレートまたはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項20】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-メトキシカルボニルメチルチオカルボキシレートまたはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項21】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-

20

30

40

50

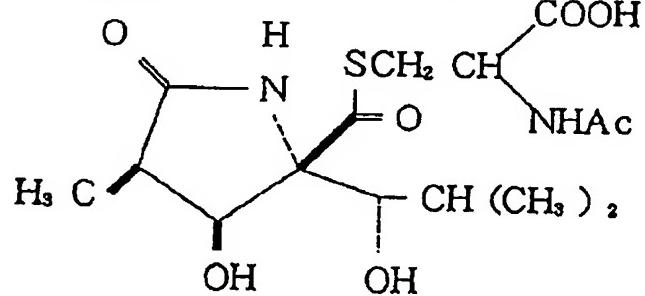
2-ピロリジン-メトキカルボニルエチルチオカルボキシレートまたはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項22】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-2-ピリジルチオカルボキシレートまたはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項23】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-4-ピリジルチオカルボキシレートまたはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項24】 ホモステイン-3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジンカルボキシレートまたはその薬学的に許容し得る塩。

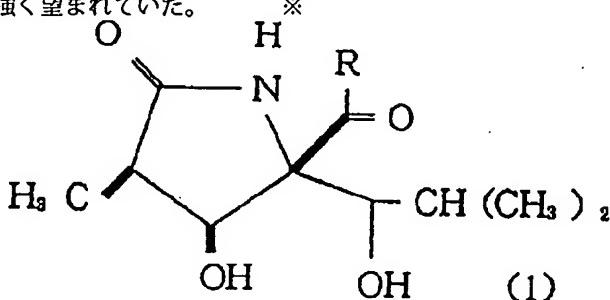
【請求項25】 2-S-プロピオニルグリシン-3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジンカルボキシレートまたはその薬学的に許容し得る塩。*



で表される神経突起伸長作用を有するラクタシスチンが得られることは知られている (J. Antibiot. ICS, 19, 44, 113-116、特開平3-98594号公報)。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 ラクタシスチンは特徴的な神経突起伸長作用を有しているが、細胞毒性が高く、あまり選択性がなかった。従って、優れた神経突起伸長作用を有し、かつ細胞に対して選択性の高いラクタシスチン誘導体の出現が強く望まれていた。



(式中、Rは低級アルコキシ、-S-(CH₂)_nR¹基、または-S-(CH₂)_n-CH(R²)-R³基、R¹はヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシ

* 【請求項26】 グルタチオン-3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-チオカルボキシレートまたはその薬学的に許容し得る塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

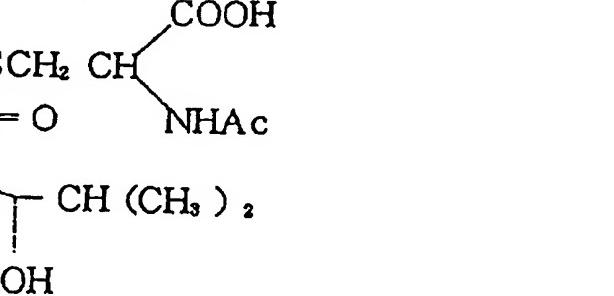
【発明の属する技術分野】 本発明は、ストレプトマイセス (Streptomyces) 属に属するOM-6519株により产生される神経突起伸長作用を有するラクタシスチンから誘導され、神経突起伸長作用を有し、細胞毒性活性が低く、選択性の高い医薬として有用なラクタシスチン誘導体に関する。

【0002】

【從来の技術】 ストレプトマイセス (Streptomyces) 属に属する生理活性物質OM-6519生産菌を培地に培養し、得られた培養物から、式

【0003】

【化2】

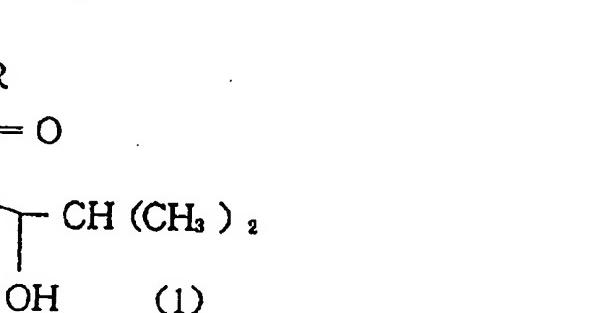


※【0005】

30 【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記の課題を解決するため、種々の研究を続けた結果、後記の一般式(1)で表されるラクタシスチン誘導体が公知のラクタシスチンより優れた神経突起伸長作用を有し、かつ選択性が高いことを見出し、本発明を完成させたものである。すなわち、本発明は一般式(1)

【0006】

【化3】



カルボニル、置換基を有していてもよいフェニル、置換または非置換アミノ、またはピリジル基、R²は置換または非置換アミノ、低級アルキル、またはアミノ酸残

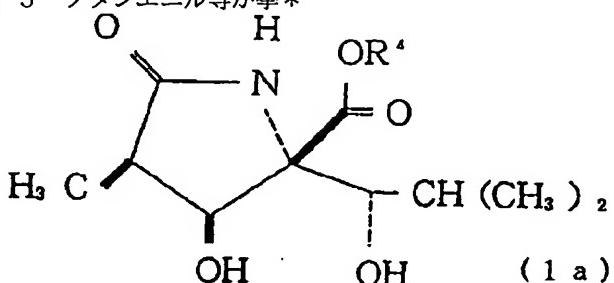
基、 R^3 はカルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、またはアミノ酸残基、 n は 0 ~ 4 を示す) で表されるラクタシスチン誘導体またはその薬学的に許容される塩を提供するものである。

【0007】上記一般式 (1) における定義において、低級アルコキシ基とは、アルコキシ基を意味する。このアルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、 t -ブトキシ等が挙げられるが、メトキシ、エトキシ等は好ましい一例である。

【0008】低級アルコキシカルボニル基とは、炭素数 1 ~ 4 個の分鎖を有していてもよいアルコキシカルボニル基を意味する。このアルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、 t -ブトキシ等が挙げられるが、メトキシ、エトキシ等は好ましい一例である。

【0009】置換基を有していてもよいフェニル基とは、フェニルまたは置換基を有するフェニルを示す。置換基の例としては例えば水酸基、アミノ基、スルホニル基、ニトロ基、カルボキシル基、アルキル基等が挙げられるが、水酸基は好ましい一例である。置換または非置換アミノ基とは、アミノ基、モノーまたはジーメチルアミノ基等を示す。

【0010】低級アルケニルオキシカルボニル基とは、炭素数 1 ~ 4 個の分鎖を有していてもよいアルケニルオキシカルボニル基を意味する。このアルケニル基としては、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブロペニル、2-ブテニル、1, 3-ブタジエニル等が挙げられる。



(式中、 R' は低級アルキル基を示す) で表される誘導体〔以下、単に「誘導体 (1 a)」と称する〕の製造：誘導体 (1 a) はラクタシスチンを低級アルコール、例えばメタノール中ナトリウムアルコラート等の金属アルコラートを反応させることにより得られる。

【0016】ナトリウムアルコラートとしては、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムプロポキシド、ナトリウムイソプロポキシド、ナトリウムブトキシド、ナトリウムイソブトキシド、ナトリウム t -ブトキシド等が挙げられる。上記反応は通常室温で充分に進行する。反応時間は TLC、HPLC 等により反応経過を追跡することができるので、誘導体 (1 a) が最大に生成されるのを待って、適宜反応を終了さ

* げられるが、アリル基は好ましい一例である。

【0011】低級アルキル基とは、炭素数 1 ~ 4 個の分鎖を有していてもよいアルキル基を示す。このアルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 s -ブチル、 t -ブチル基等が挙げられるが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基等は特に好ましい一例である。

【0012】本発明の誘導体 (1) は、その分子中にカルボキシル基またはアミノ基を有する場合には、薬学的に許容される塩を形成し得る。カルボキシル基を有する場合には、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩を形成し得る。

【0013】また、公知の各種のアミン、塩基性アミノ酸等との薬学的に許容される塩を形成し得る。アミノ基を有する場合には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸との酸付加塩、酢酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、シュウ酸、マレイン酸、グリコール酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩が挙げられる。

【0014】本誘導体 (1) は、例えば、次の方法により製造される。

(a) $R =$ 低級アルコキシである誘導体 (1)、すなわち一般式 (1 a)

【0015】

【化4】

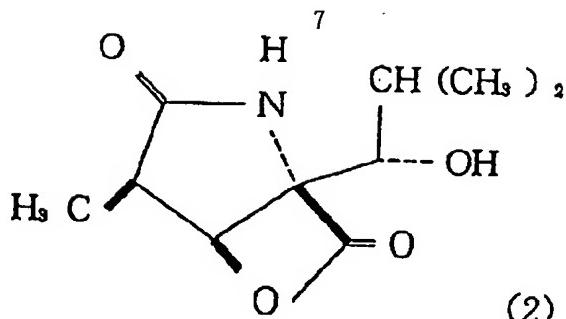
せればよい。

【0017】反応液から誘導体 (1 a) を採取するには、反応液を塩化アンモニウム水で中和し、溶媒を留去させた後、残渣をカラムクロマトグラフィー等により分離・精製することができる。

【0018】(b) $R = -S - (CH_2)_n R'$ 基または $-S - (CH_2)_n CH(R^2)$ 基 ($n = 0 ~ 4$) である誘導体 (1)、すなわち誘導体 (1 b) の製造：誘導体 (1 b) は以下の式 (2)

【0019】

【化5】



で表される β -ラクトン(2)に不活性有機溶媒中第3級有機アミンの存在下、一般式

$HS-(CH_2)_nR^1$ または

$HS-(CH_2)_n(R^2)-(R^3)$

(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は前記と同じ意味を有する、 n は0~4の整数)で表されるメルカプト化合物を反応させることにより得られる。

【0020】上記の反応に使用される不活性有機溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等が挙げられる。上記反応に使用される第3級有機アミンとしては、公知の第3級有機アミンが挙げられるが、トリメチルアミン、トリエチルアミン等が好ましい一例である。

【0021】上記のメルカプト化合物としては、例えば3-メルカプトプロピオン酸、3-メルカプトプロピオン酸メチルエステル、3-メルカプトプロピオニ酸エチルエステル、システアミン塩酸塩、N-アセチルシステアミン、N-アセチルシステインメチルエステル、N-アセチルシステインエチルエステル、N-アセチルシステインアリルエステル、エタンチオール、プロパンチオール、イソプロパンチオール、ブタンチオール、1-メチル-1-プロパンチオール、1-ペンタンチオール、チオフェノール、2-メルカプトエタノール、3-メルカプト-1-プロパノール、4-ヒドロキシチオフェノール、N-メチルシステイン、N-ジメチルシステイン、メルカプト酢酸、メチルチオグリコレート、メチル-3-メルカプト-1-プロピオネート、2-メルカプトイリジン、4-メルカプトイリジン、ホモシステイン、N-(2-メルカプト-1-プロピオニル)グリシン、グルタチオン等が好適な一例として挙げられる。

【0022】上記の反応においては、アルゴンガス、窒素ガス等の不活性ガス雰囲気下で行うのが好ましい。上記の反応は通常室温から60°Cで進行する。反応時間はTLC、HPLC等により反応経過を追跡することができる、誘導体(1b)が最大に生成されるのを待って適宜反応を終了させればよい。

【0023】反応液から誘導体(1b)を採取するには、反応液から溶媒を留去させた後、残渣をカラムクロマトグラフィー等により分離・精製することができる。このようにして得られた目的の誘導体(1)をさらに精製する場合には、通常の有機化合物を単離・精製する公

知の手段、例えば、抽出、結晶化、再結晶化、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合わせることにより行うことができる。

【0024】このようにして得られた誘導体(1)をさらに薬学的に許容される塩を形成させたい場合には、公知の塩を形成させる方法によって調製することができる。本発明の誘導体(1)の具体例としては、以下のラクタシスチン誘導体を挙げることができる。

【0025】 γ -ラクタムメチルエステル(2)

; R = OCH_3

デス-N-アセチルアミノラクタシスチン(3)

; R = $-SCH_2CH_2COOH$

デス-N-アセチルアミノラクタシスチンエチルエステル(4)

; R = $-SCH_2CH_2COOC_2H_5$

【0026】デス-N-アセチルデスカルボキシラクタシスチン(5)

; R = $-SCH_2CH_2NH_2$

ラクタシスチンメチルエステル(6)

; R = $-SCH_2CH(NHAc)COOCH_3$

(ここにAcはアセチルを示す)

ラクタシスチンアリルエステル(7)

; R = $-SCH_2CH(NHAc)COOCH_2CH=CH_2$

(Acは上記に同じ)

【0027】3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-エタンチオカルボキシレート(8)

; R = $-SCH_2CH_3$

3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-エチルカルボキシレート(9)

; R = $-S(CH_2)_2CH_3$

3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-イソ-プロパンチオカルボキシレート(10)

; R = $-SCH(CH_3)_2$

【0028】3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-エタンチオカルボキシレート(11)

; R = $-S(CH_2)_3CH_3$

3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-1-メチル-1-プロパンチオカルボキシレート(12)

; R = $-SCH_2CH(CH_3)_2$

【0029】3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-1-ペンタンチオカルボキシレート(13)

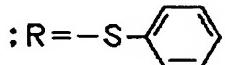
9

10

; R = -S (CH₂)₄ CH₃
 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-フェニルチオカルボキシレート(1·4)

【0030】

【化6】



【0031】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-2-ヒドロキシエタンチオカルボキシレート(1·5)

; R = -SCH₂CH₂OH

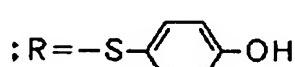
3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-3-ヒドロキシプロパンチオカルボキシレート(1·6)

; R = -SCH₂CH₂CH₂OH

【0032】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-4-ヒドロキシフェニルチオカルボキシレート(1·7)

【0033】

【化7】



【0034】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-2-N-メチルエタンチオカルボキシレート(1·8)

; R = -SCH₂CH₂NHCH₃

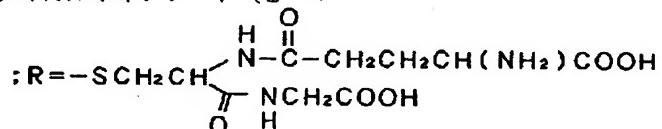
3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-2-N-ジメチルエタンチオカルボキシレート(1·9)

; R = -S-CH₂CH₂N(CH₃)₂

【0035】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-1-カルボキシメチルチオカルボキシレート(2·0)

; R = -SCH₂COOH

3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-メトキシカルボニルメチルチオカルボキシレート(2·*)



* 1)

; R = -SCH₂COOCH₃

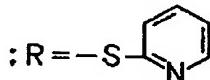
【0036】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-メトキシカルボニルエチルチオカルボキシレート(2·2)

; R = -SCH₂CH₂COOCH₃

3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-2-ヒドロキシエタノカルボキシレート(2·3)

【0037】

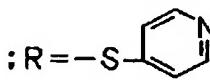
【化8】



【0038】 3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-4-ヒドロキシカルボキシレート(2·4)

【0039】

【化9】



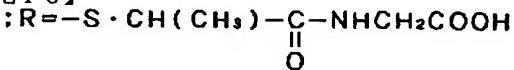
【0040】 ホモステイン-3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジンカルボキシレート(2·5)

; R = -SCH₂CH₂CH(NH₂)COOH

【0041】 2-S-プロピオニルグリシン-3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジンカルボキシレート(2·6)

【0042】

【化10】



【0043】 グルタチオン-3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジンチオカルボキシレート(2·7)

【0044】

【化11】

【0045】

【発明の効果】次に、本誘導体(1)またはその薬学的に許容される塩の薬理作用について述べる。

1. 神経突起伸長作用および細胞毒性試験

(1) 試験方法

バグリオニ(Bagliioni)らの方法[J. Bio. Chem., 266巻, 18620頁(1991年)]に準じて、Neuro2A細胞の形態変化により判定した。

【0046】Neuro2A細胞は、 1×10^4 cel/10 ls/cm²となるように24穴プレートにまき、10% FBSを含むMEM-Hで培養した。翌日、ラクタシスチンまたはラクタシスチン誘導体(0.05~100*)

* μM を添加し、経時的に形態変化を位相差顕微鏡で観察した。この時、約20%の細胞が細胞体の長さ以上の双極性突起伸長を示す濃度を最少有効濃度とした。また、この時、2/3以上の細胞が剥離している濃度を毒性発現濃度とした。

【0047】(2) 試験結果

試験結果は後記表1のとおりである。

2. 選択性試験は特別な試験法ではなく、従って細胞毒性/最少有効濃度の比で表した。その結果は表1に示すとおりである。

【0048】

【表1】

| 化合物番号 | 最少有効濃度 (μM) (A) | 細胞毒性 (μM) (B) | 選択性 (B/A) |
|-------|------------------------|----------------------|-----------|
| (1) | 1. 56 | 12. 5 | 8 |
| (2) | N. E | - | - |
| (3) | 0. 20 | 1. 56 | 8 |
| (4) | 0. 20 | 3. 12 | 16 |
| (5) | 3. 12 | 25 | 8 |
| (6) | 0. 78 | 6. 25 | 8 |
| (7) | 0. 20 | 1. 56 | 8 |
| (8) | 0. 20 | 3. 12 | 16 |
| (9) | 0. 40 | 12. 5 | 31 |
| (10) | 0. 40 | 12. 5 | 31 |
| (11) | 0. 40 | 12. 5 | 31 |
| (12) | 0. 80 | 12. 5 | 16 |
| (13) | 0. 80 | 12. 5 | 16 |
| (14) | 3. 12 | 25 | 8 |
| (15) | 0. 40 | 12. 5 | 31 |
| (16) | 0. 40 | 12. 5 | 31 |
| (17) | 0. 80 | 6. 25 | 8 |
| (18) | 0. 20 | 6. 25 | 31 |
| (19) | 0. 40 | 12. 5 | 31 |
| (20) | 0. 80 | 12. 5 | 16 |
| (21) | 0. 20 | 1. 56 | 8 |
| (22) | 0. 80 | 12. 5 | 16 |
| (23) | 0. 80 | 12. 5 | 16 |
| (24) | 1. 56 | 25 | 16 |
| (25) | 1. 56 | 12. 5 | 8 |
| (26) | 0. 80 | 25 | 31 |

【0049】上記表1の結果から、本発明の誘導体

(1) またはその薬学的に許容される塩は、公知のラクタシスチンより優れた神経突起伸長作用を有し、かつ細胞に対して選択性が高いため、新規なラクタシスチン誘導体を提供することができる。

【0050】次に実施例および参考例を挙げて、本発明の好適な製造例について具体的に説明する。

参考例1

ラクタシスチン(4.5mg)をエタノール(0.3ml)と0.1N水酸化ナトリウム(0.93ml)に溶解し、30分間室温で攪拌した。反応液を2N HCl中和後、濃縮乾固した。次いで、分取用TLC(展開溶媒、THF:H₂O=10:1)で精製して、 γ -50ラクタムを26.2mg(収率94.0%)を得た。

【0051】¹H-NMR (270MHz, CD₃O-D) δ 0.85 (d, J=6.6Hz, 3H, (CH₃)₂CH)、0.86 (d, J=6.6Hz, 3H, (CH₃)₂CH)、0.98 (d, J=7.6Hz, 3H, HOCHCHCH₃)、1.69 (m, 1H, (CH₃)₂CH)、2.86 (m, 1H, HOCHCH₃)、3.83 (d, J=5.3Hz, 1H, HOCH)、4.30 (d, J=5.9Hz, 1H, HOCHCHCH₃)
LRMS (FAB, Glycerol matrix) m/z 232 [(M+H)⁺; calcd for C₁₀H₁₆NO₅: 232]

【0052】実施例 1

ラクタシスチン (8.5mg) をメタノール (0.5ml) に溶解した後、ナトリウムメトキシド (1.9mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニア水で中和後、濃縮乾固した後、分取用TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール=10:1) で精製して、γ-ラクタムメチルエステル (2) を4.8mg (収率87%) 得た。

【0053】¹H-NMR (270MHz, CD₃O-D) δ 0.84 (d, J=6.6Hz, 3H, (CH₃)₂CH)、0.88 (d, J=6.6Hz, 3H, (CH₃)₂CH)、1.06 (d, J=7.3Hz, 3H, HOCHCHCH₃)、1.65 (m, 1H, (CH₃)₂CH)、2.94 (m, 1H, HOCHCHCH₃)、3.72 (s, 3H, OCH₃)、3.90 (d, J=7.3Hz, 1H, HOCH)、4.43 (d, J=5.9Hz, 1H, HOCHCHCH₃)
LRMS (FAB, Glycerol matrix) m/z 246 [(M+H)⁺; calcd for C₁₁H₂₀NO₅: 246]

【0054】参考例 2

アルゴン置換下、γ-ラクタム (43.3mg, 0.187mmol) をジクロロメタン (0.7ml) に溶解した後、BOPC1 (1.5eq., 0.305mmol, 77.6mg) とトリエチルアミン (3eq., 0.609mmol, 85μl) を加えた。室温で70分間攪拌後、0℃に冷却した後、水を加えて反応を止めた。これを分液ロートに移し、クロロホルムで抽出した後、Na₂SO₄ で乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒CHCl₃:MeOH=50:1) で精製して、β-ラクトン27.2mg (収率68.0%)を得た。

【0055】¹H-NMR (270MHz, CD₃C₁-D) δ 0.84 (d, J=6.8Hz, 3H, (CH₃)₂CH)、0.99 (d, J=6.8Hz, 3H, (CH₃)₂CH)、1.27 (d, J=7.6Hz, 3H, CH₃CHCHOH)、1.82 (m, 1H, (CH₃)₂CH)、2.69 (m, 1H, CH₃CHCHO

H)、3.91 (d, J=6.9Hz, 1H, HOCHCH)、5.15 (d, J=6.3Hz, 1H, CH₃CHCHOH)、6.25 (s, 1H, NH)

【0056】¹³C-NMR (67.5MHz, CDCl₃) δ 8.1, 16.3, 20.0, 29.6, 38.1, 64.0, 71.8, 76.0, 171.1, 176.8

LRMS (FAB, NBA matrix) m/z 214 [(M+H)⁺; calcd for C₁₀H₁₆NO₅: 214]

【0057】実施例 2

アルゴン置換下、参考例2記載の方法で得られたβ-ラクトン (9.3mg, 0.044mmol) をジクロロメタン (0.8ml) に溶解した後、トリエチルアミン (6eq., 0.264mmol, 36.8μl) とメルカプトプロピオン酸 (3eq., 0.066mmol, 1.12μl) を加えた。次いで、40℃で2日間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC (展開溶媒CHCl₃:MeOH=1:1) で精製して、デス-N-アセチルアミノラクタシスチン6.5mg (収率47%)を得た。

【0058】¹H-NMR (270MHz, CD₃O-D) δ 0.79 (d, J=6.6Hz, 3H, (CH₃)₂CH)、0.87 (d, J=6.6Hz, 3H, (CH₃)₂CH)、0.98 (d, J=7.6Hz, 3H, CH₃CHCHOH)、1.58 (m, 1H, (CH₃)₂CH)、2.47 (m, 2H, SCH₂CH₂COOH)、2.83 (m, 1H, CH₃CHCHOH)、2.99 (m, 2H, SCH₂CH₂COO

H)、3.86 (d, J=6.9Hz, 1H, HOCHCH)、4.43 (d, J=6.6Hz, 1H, CH₃CHCHOH)
LRMS (FAB, NBA matrix) m/z 320 [(M+H)⁺; calcd for C₁₃H₂₂NO₆S: 320]

【0059】実施例 3

アルゴン置換下、β-ラクトン (13mg, 0.06mmol) をジクロロメタン (866μl) に溶解した後、トリエチルアミン (3eq., 0.18mmol, 2.51μl) と3-メルカプトプロピオン酸エチルエステル (1.5eq., 0.09mmol, 12.1μl) を加えた。室温で70分間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC (展開溶媒CHCl₃:MeOH=1:1, Rf=0.19) で精製して、デス-N-アセチルアミノラクタシスチンエチルエステルを18.8mg (収率89%) 得た。

【0060】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.96 (d, J=7.0Hz, 6H, (CH₃)₂CH)、1.18 (d, J=7.5Hz, 3H, CH₃CHCHOH)、1.26 (t, J=7.0

H₂, 3H, OCH₂ CH₃)、1.58 (bs, 2H, OH×2)、1.78 (m, 1H, (CH₃)₂ C H)、2.62 (t, J=7.0 Hz, 2H, S (CH₂)₂)、2.95 (m, 1H, HOCHCHCH₃)、3.19 (t, J=7.0 Hz, 2H, S (CH₂)₂)、4.05 (d, J=5.0 Hz, 1H, HOCHCH)、4.15 (q, J=7.0, 2H, OC₂ CH₃)、4.66 (d, J=7.0 Hz, 1H, HOCHCHCH₃)、6.07 (s, 1H, NH)
**【0061】¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 8.8, 14.2, 17.2, 21.0, 24.4, 30.8, 33.8, 40.5, 61.0, 76.1, 78.7, 79.1, 128.8, 171.4, 179.7, 201.4
HRMS (FAB, NBA matrix) m/z 347.1405 [(M+H)⁺; calcd for C₁₅H₂₅NO₆ S: 347.1402]**

【0062】実施例 4

アルゴン置換下、β-ラクトン (8.7 mg, 0.038 mmol) をテトラヒドロフラン (0.8 ml) に溶解した後、トリエチルアミン (3 eq., 0.114 mmol, 16 μl) とシステアミン (1.5 eq., 0.057 mmol, 6.5 mg) を加えた。室温で2時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC (展開溶媒CHCl₃ : MeOH = 3 : 1) で精製して、デス-N-アセチルデスカルボキシラクタシスチン 5.7 mg (收率48.0%)を得た。

【0063】¹H-NMR (270MHz, CD₃OD) δ 0.90 (d, J=7.6 Hz, 3H, (CH₃)₂ CH)、0.97 (d, J=7.6 Hz, 3H, (CH₃)₂ CH)、1.10 (d, J=7.3 Hz, 3H, H₃ CCHCHOH)、1.67 (m, 1H, (CH₃)₂ CH)、2.85 (t, J=9.8 Hz, 2H, S (CH₂)₂)、2.88 (m, 1H, CH₃ CHCHOH)、3.57 (t, J=9.8 Hz, 2H, S (CH₂)₂)、4.04 (d, J=6.3 Hz, 1H, HOCHCH)、4.48 (d, J=6.3 Hz, 1H, CH₃ CHCHOH)

HRMS (FAB, NBA matrix) m/z 291 [(M+H)⁺; calcd for C₁₂H₂₃N₂O₄ S: 291]

【0064】実施例 5

アルゴン置換下、β-ラクトン (5.0 mg, 0.023 mmol) をジクロロメタン (433 μl) に溶解した後、トリエチルアミン (3 eq., 0.07 mmol, 10 μl) とN-アセチルシステインメチルエステル (1.5 eq., 0.36 mmol, 6.8 mg) を加えた。室温で20分間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC (展開溶媒CHCl₃ : MeOH = 8 : 1) で精製して、ラクタシスチンメチルエステル 8.1 mg (收率

89%)を得た。

【0065】¹H-NMR (270MHz, CD₃OD) δ 0.76 (d, J=6.6 Hz, 3H, (CH₃)₂ CH)、0.88 (d, J=6.6 Hz, 3H, (CH₃)₂ CH)、1.02 (d, J=7.6 Hz, 3H, CH₃ CH)、1.56 (m, 1H, (CH₃)₂ CH)、1.86 (s, 3H, COCH₃)、2.76 (m, 1H, CH₃ CH)、3.12 (dd, J=13.9, 5.0 Hz, 1H, SCH₂)、3.38 (d, J=13.9, 5.0 Hz, 1H, SCH₂)、3.63 (s, 3H, COOCH₃)、3.83 (d, J=6.6 Hz, HOCHCHCH₃)、4.50 (d, J=7.9 Hz, 1H, CHCHOH)、4.55 (m, 1H, SCH₂ CH)、8.03 (d, J=7.6 Hz, 1H, NH)

【0066】LRMS (FAB, NBA matrix) m/z 391 [(M+H)⁺; calcd for C₁₆H₂₇N₂O₄ S: 391]

【0067】実施例 6

20 アルゴン置換下、β-ラクトン (9.9 mg, 0.047 mmol) をジクロロメタン (866 μl) に溶解した後、トリエチルアミン (3 eq., 0.141 mmol, 20 μl) とN-アセチルシステインアリルエステル (1.5 eq., 0.07 mmol, 14.3 mg) を加えた。室温で30分間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC (展開溶媒CHCl₃ : MeOH = 8 : 1, Rf = 0.52) で精製して、ラクタシスチンアリルエステル 15.6 mg (收率80.8%)を得た。

**【0068】融点: 182~184° (分解)
[α]_D²³ = +33.8° (C=0.5, CHCl₃)
IR (CCl₄) 3700 (W)、3450 (W)、3025 (S)、2975 (m)、2925 (m)、2400 (m)、1710 (S)、1680 (S)、1500 (m)、1480 (m)、1420 (m)、1380 (m)、1330 (W)、1210 (S)、1040 (m)、880 (W)、850 (W)、690 (S) cm⁻¹**

【0069】¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H, (CH₃)₂ CH)、0.92 (d, J=6.6 Hz, 3H, (CH₃)₂ CH)、1.12 (d, J=7.5 Hz, 3H, HOCHCHCH₃)、1.69 (m, 1H, (CH₃)₂ CH)、1.94 (s, 3H, NCOC₂ H₅)、2.86 (m, 1H, HOCHCHCH₃)、3.17 (dd, J=14.1, 6.3 Hz, 1H, SCH₂)、3.55 (dd, J=14.1, 4.3 Hz, 1H, SCH₂)、4.00 (d, J=5.9 Hz, 1H, CHCHOH)、4.51 (d, J=5.6 Hz, 1H, HOCHCHCH₃)、4.57 (m, 2H, CH₂=CHCH₂ O)、4.81 (m, 1H, S

CH_2CH)、5.25 (dd, $J=15.0, 8.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$)、5.86 (m, 1H, O $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、6.20 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, NH)、6.28 (s, 1H, NH)
【0070】 $^{13}\text{C-NMR}$ (67.5MHz, CDCl₃) δ 7.8, 16.7, 20.9, 29.7, 30.2, 36.5, 40.3, 51.3, 66.6, 75.4, 78.1, 79.1, 119.4, 131.0, 170.0, 170.2, 179.6, 203.1
HRMS (FAB NBA matrix) m/z 439.1519 [(M+H)⁺; calcd for C₁₈H₂₈N₂O, SNa: 439.1515]

【0071】実施例 7

アルゴン置換下、参考例2記載の方法で得られた β -ラクトン (10mg, 0.047mmol) をジクロロメタン (1.0ml) に溶解した後、トリエチルアミン (6eq., 0.0282mmol, 39.3μl) とエタンチオール (3eq., 0.141mmol, 10.4μl) を加えた。次いで、40°Cで1時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC (展開溶媒CHC_{l₃}:MeOH=10:1) で精製して、3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-エタンチオカルボキシレートを10.3mg (収率80%) 得た。

【0072】 $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl₃) δ 0.79 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)、0.87 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)、0.98 (d, $J=7.6$ Hz, 3H)、1.05 (t, $J=8.5$ Hz, 3H)、1.58 (m, 1H)、2.25 (q, $J=8.5$ Hz, 2H)、2.83 (m, 1H)、3.86 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、4.43 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)

LRMS (FAB, NBA matrix) m/z 276 [(M+H)⁺; calcd for C₁₂H₂₈NO, S: 276]

【0073】実施例 8

アルゴン置換下、参考例2記載の方法で得られた β -ラクトン (10mg, 0.047mmol) をジクロロメタン (1.0ml) に溶解した後、トリエチルアミン (6eq., 0.0282mmol, 39.3μl) とプロパンチオール (3eq., 0.14mmol, 14.5μl) を加えた。次いで、40°Cで1時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC (展開溶媒CHC_{l₃}:MeOH=10:1) で精製して、3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-エタンチオカルボキシレートを10.6mg (収率78%) 得た。

【0074】 $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl₃) δ 0.79 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)、0.87 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)、0.

18 = 7.6Hz, 3H)、1.05 (t, $J=8.5$ Hz, 3H)、1.40 (m, 2H)、1.58 (m, 1H)、2.25 (q, $J=7.5$ Hz, 2H)、2.83 (m, 1H)、3.86 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、4.43 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)
LRMS (FAB, NBA matrix) m/z 290 [(M+H)⁺; calcd for C₁₃H₂₄NO, S: 290]

【0075】実施例 9

10 アルゴン置換下、参考例2記載の方法で得られた β -ラクトン (10mg, 0.047mmol) をジクロロメタン (1.0ml) に溶解した後、トリエチルアミン (6eq., 0.0282mmol, 39.3μl) とイソプロパンチオール (3eq., 0.141mmol, 14.5μl) を加えた。次いで、60°Cで3時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC (展開溶媒CHC_{l₃}:MeOH=10:1) で精製して、3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-エタンチオカルボキシレートを8.8mg (収率65%) 得た。

【0076】 $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl₃) δ 0.79 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)、0.87 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)、0.98 (d, $J=7.6$ Hz, 3H)、1.50 (d, $J=8.5$ Hz, 6H)、1.58 (m, 1H)、2.53 (m, 1H)、2.83 (m, 1H)、3.86 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)、4.43 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)
LRMS (FAB, NBA matrix) m/z 290 [(M+H)⁺; calcd for C₁₃H₂₄NO, S: 290]

【0077】実施例 10

アルゴン置換下、参考例2記載の方法で得られた β -ラクトン (10mg, 0.047mmol) をジクロロメタン (1.0ml) に溶解した後、トリエチルアミン (6eq., 0.0282mmol, 39.3μl) とブタンチオール (3eq., 0.14mmol, 15.1μl) を加えて60°Cで5時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC (展開溶媒CHC_{l₃}:MeOH=10:1) で精製して、3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-エタンチオカルボキシレートを8.5mg (収率62%) 得た。

【0078】 $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl₃) δ 0.79 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)、0.87 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)、0.98 (t, $J=8.5$ Hz, 3H)、1.20~1.30 (m, 4H)、1.30 (m, 2H)、1.58 (m, 1H)、2.25 (q, $J=8.5$ Hz, 2H)、2.83

(m, 1H)、3.86 (d, J=6.9Hz, 1H)、4.43 (d, J=6.6Hz, 1H)
LRMS (FAB, NBA matrix) m/z 304 [(M+H)⁺; calcd C₁₄H₂₈NO₄ S:304]

【0079】実施例 11

アルゴン置換下、参考例2記載の方法で得られたβ-ラクトン (1.0mg, 0.047mmol) をジクロロメタン (1.0ml) に溶解した後、トリエチルアミン (6eq., 0.028mmol, 39.3μl) と 1-メチル-1-プロパンチオール (3eq., 0.141mmol, 10.4μl) を加えた。次いで、60℃で15時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC (展開溶媒CHCl₃ : MeOH = 20 : 1) で精製して、3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルピロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-1-メチル-1-プロパンチオカルボキシレートを7.8mg (収率55%) 得た。

【0080】¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ 0.79 (d, J=6.6H, 3H)、0.87 (d, J=6.6Hz, 3H)、0.98 (d, J=7.6Hz, 3H)、1.05 (d, J=8.5Hz, 6H)、1.40 (m, 1H)、1.58 (m, 1H)、2.25 (q, J=8.5Hz, 2H)、2.83 (m, 1H)、3.86 (d, J=6.9Hz, 1H)、4.43 (d, J=6.6Hz, 1H)

LRMS (FAB, NBA matrix) m/z 304 [(M+H)⁺; calcd for C₁₄H₂₈NO₄ S:304]

【0081】実施例 12

アルゴン置換下、参考例2記載の方法で得られたβ-ラクトン (1.0mg, 0.047mmol) をジクロロメタン (1.0ml) に溶解した後、トリエチルアミン (6eq., 0.0282mmol, 39.3μl) と 1-ペンタンチオール (6eq., 0.282mmol, 35.0μl) を加えた。次いで、40℃で6時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC (展開溶媒CHCl₃ : MeOH = 20 : 1) で精製して、3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルピロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-1-ペンタンチオカルボキシレートを10.4mg (収率70%) 得た。

【0082】¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ 0.79 (d, J=6.6H, 3H)、0.80 (q, J=8.5Hz, 3H)、0.87 (d, J=6.6Hz, 3H)、0.98 (d, J=7.6Hz, 3H)、1.20~1.40 (m, 6H)、1.58 (m, 1H)、2.25 (q, J=8.5Hz, 2H)、2.83 (m, 1H)、3.86

(d, J=6.9Hz, 1H)、4.43 (d, J=6.6Hz, 1H)
LRMS (FAB, NBA matrix) m/z 318 [(M+H)⁺; calcd for C₁₅H₂₈NO₄ S:318]

【0083】実施例 13

アルゴン置換下、参考例2記載の方法で得られたβ-ラクトン (1.0mg, 0.047mmol) をジクロロメタン (1.0ml) に溶解した後、トリエチルアミン (6eq., 0.0282mmol, 39.3μl) と チオフェノール (6eq., 0.282mmol, 29.2μl) を加えた。次いで、40℃で1時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC (展開溶媒CHCl₃ : MeOH = 20 : 1) で精製して、3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-フェニルチオカルボキシレートを12.1mg (収率80%) 得た。

【0084】¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ 0.79 (d, J=6.6H, 3H)、0.87 (d, J=6.6Hz, 3H)、0.98 (d, J=7.6Hz, 3H)、1.58 (m, 1H)、2.83 (m, 1H)、3.86 (d, J=6.9Hz, 1H)、4.43 (d, J=6.6Hz, 1H)、7.10~7.50 (m, 5H)
LRMS (FAB, NBA matrix) m/z 324 [(M+H)⁺; calcd for C₁₆H₂₈NO₄ S:324]

【0085】実施例 14

アルゴン置換下、参考例2記載の方法で得られたβ-ラクトン (1.0mg, 0.047mmol) をジクロロメタン (1.0ml) に溶解した後、トリエチルアミン (6eq., 0.0282mmol, 39.3μl) と 2-メルカプトエタノール (3eq., 0.141mmol, 10.0μl) を加えた。次いで、40℃で1時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC (展開溶媒CHCl₃ : MeOH = 10 : 1) で精製して、3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-2-ヒドロキシエタンチオカルボキシレートを9.3mg (収率68%) 得た。

【0086】¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ 0.79 (d, J=6.6H, 3H)、0.87 (d, J=6.6Hz, 3H)、0.98 (d, J=7.6Hz, 3H)、1.58 (m, 1H)、2.45 (t, J=8.5Hz, 2H)、2.83 (m, 1H)、3.86 (d, J=6.9Hz, 1H)、3.95 (m, 2H)、4.43 (d, J=6.6Hz, 1H)
LRMS (FAB, NBA matrix) m/z 292 [(M+H)⁺; calcd for C₁₂H₂₈NO₄ S:292]

S : 292]

【0087】実施例 15

アルゴン置換下、参考例2記載の方法で得られた β -ラクトン(1.0mg, 0.047mmol)をジクロロメタン(1.0ml)に溶解した後、トリエチルアミン(6eq., 0.0282mmol, 39.3μl)と3-メルカプト-1-プロパノール(3eq., 0.141mmol, 12.3μl)を加えた。次いで、40℃で7時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC(展開溶媒CHCl₃:MeOH=10:1)で精製して、3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-3-ヒドロキシプロパンチオカルボキシレートを10.6mg(収率78%)を得た。

【0088】¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ 0.79(d, J=6.6Hz, 3H)、0.87(d, J=6.6Hz, 3H)、0.98(d, J=7.6Hz, 3H)、1.05(t, J=8.5Hz, 3H)、1.40(m, 2H)、1.50(m, 2H)、1.58(m, 1H)、2.25(t, J=7.5Hz, 2H)、2.83(m, 1H)、3.86(d, J=6.9Hz, 1H)、3.95(m, 2H)、4.43(d, J=6.6Hz, 1H)
LRMS(FAB, NBA matrix) m/z 306 [(M+H)⁺; calcd for C₁₃H₂₄NO, S: 306]

【0089】実施例 16

アルゴン置換下、参考例2記載の方法で得られた β -ラクトン(1.0mg, 0.047mmol)をジクロロメタン(1.0ml)に溶解した後、トリエチルアミン(6eq., 0.0282mmol, 39.3μl)と4-ヒドロキシチオフェノール(6eq., 0.282mmol, 35.5mg)を加えた。次いで、40℃で3時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC(展開溶媒CHCl₃:MeOH=20:1)で精製して、3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-4-ヒドロキシフェニルチオカルボキシレートを12.1mg(収率80%)を得た。

【0090】¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ 0.79(d, J=6.6Hz, 3H)、0.87(d, J=6.6Hz, 3H)、0.98(d, J=7.6Hz, 3H)、1.58(m, 1H)、2.83(m, 1H)、3.86(d, J=6.9Hz, 1H)、4.43(d, J=6.6Hz, 1H)、7.50~8.00(m, 4H)
LRMS(FAB, NBA matrix) m/z 340 [(M+H)⁺; calcd for C₁₆H₂₂NO, S: 340]

【0091】実施例 17

アルゴン置換下、参考例2記載の方法で得られた β -ラクトン(1.0mg, 0.047mmol)をジクロロメタン(1.0ml)に溶解した後、トリエチルアミン(6eq., 0.0282mmol, 39.3μl)とN-メチルシステイン(3eq., 0.141mmol, 12.8mg)を加えた。次いで、40℃で5時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC(展開溶媒CHCl₃:MeOH=10:1)で精製して、3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-2-N-メチルエタンチオカルボキシレートを12.9mg(収率85%)を得た。

【0092】¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ 0.79(d, J=6.6Hz, 3H)、0.87(d, J=6.6Hz, 3H)、0.98(d, J=7.6Hz, 3H)、2.05(m, 2H)、2.27(s, 3H)、2.45(t, J=8.5Hz, 2H)、2.83(m, 1H)、3.86(d, J=6.9Hz, 1H)、4.43(d, J=6.6Hz, 1H)

LRMS(FAB, NBA matrix) m/z 305 [(M+H)⁺; calcd for C₁₃H₂₅N₂O, S: 305]

【0093】実施例 18

アルゴン置換下、参考例2記載の方法で得られた β -ラクトン(1.0mg, 0.047mmol)をジクロロメタン(1.0ml)に溶解した後、トリエチルアミン(6eq., 0.0282mmol, 39.3μl)とN-ジメチルシステイン(3eq., 0.141mmol, 14.9mg)を加えた。次いで、60℃で5時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC(展開溶媒CHCl₃:MeOH=20:1)で精製して、3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-2-N-ジメチルエタンチオカルボキシレートを21.0mg(収率70%)を得た。

【0094】¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ 0.79(d, J=6.6Hz, 3H)、0.87(d, J=6.6Hz, 3H)、0.98(d, J=7.6Hz, 3H)、2.05(m, 2H)、2.25(s, 6H)、2.45(t, J=8.5Hz, 2H)、2.83(m, 1H)、3.86(d, J=6.9Hz, 1H)、4.43(d, J=6.6Hz, 1H)

LRMS(FAB, NBA matrix) m/z 319 [(M+H)⁺; calcd for C₁₄H₂₇N₂O, S: 319]

【0095】実施例 19

アルゴン置換下、参考例2記載の方法で得られた β -ラクトン(1.0mg, 0.047mmol)をジクロロメ

タン(1.0ml)に溶解した後、トリエチルアミン(6eq., 0.0282mmol, 39.3μl)とメルカプト酢酸(3eq., 0.141mmol, 12.9mg)を加えた。次いで、50℃で1時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC(展開溶媒CHCl₃:MeOH=3:1)で精製して、3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-1-カルボキシメチルチオカルボキシレートを8.6mg(収率60%)得た。

【0096】¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ 0.79(d, J=6.6Hz, 3H)、0.87(d, J=6.6Hz, 3H)、0.98(d, J=7.6Hz, 3H)、1.58(m, 1H)、2.83(m, 1H)、3.50(s, 2H)、3.86(d, J=6.9Hz, 1H)、4.43(d, J=6.6Hz, 1H)
LRMS(FAB, NBA matrix) m/z 306 [(M+H)⁺; calcd for C₁₂H₂₀NO₆S: 306]

【0097】実施例 20

アルゴン置換下、参考例2記載の方法で得られたβ-ラクトン(10mg, 0.047mmol)をジクロロメタン(1.0ml)に溶解した後、トリエチルアミン(6eq., 0.0282mmol, 39.3μl)とメチルチオグリコレート(3eq., 0.141mmol, 15.0mg)を加えた。次いで、40℃で2時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC(展開溶媒CHCl₃:MeOH=10:1)で精製して、3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-1-カルボキシメチルチオカルボキシレートを12.7mg(収率85%)得た。

【0098】¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ 0.79(d, J=6.6Hz, 3H)、0.87(d, J=6.6Hz, 3H)、0.98(d, J=7.6Hz, 3H)、1.58(m, 1H)、2.83(m, 1H)、3.35(s, 3H)、3.50(s, 2H)、3.86(d, J=6.9Hz, 1H)、4.43(d, J=6.6Hz, 1H)
LRMS(FAB, NBA matrix) m/z 320 [(M+H)⁺; calcd for C₁₃H₂₂NO₆S: 320]

【0099】実施例 21

アルゴン置換下、参考例2記載の方法で得られたβ-ラクトン(10mg, 0.047mmol)をジクロロメタン(1.0ml)に溶解した後、トリエチルアミン(6eq., 0.0282mmol, 39.3μl)とメチル-3-メルカプトプロピオネート(3eq., 0.141mmol, 15.6μl)を加えた。次い

で、60℃で10時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC(展開溶媒CHCl₃:MeOH=20:1)で精製して、3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-1-カルボキシメチルチオカルボキシレートを11.7mg(収率75%)を得た。

【0100】¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ 0.79(d, J=6.6Hz, 3H)、0.87(d, J=6.6Hz, 3H)、0.98(d, J=7.6Hz, 3H)、1.58(m, 1H)、2.23(m, 2H)、2.83(m, 1H)、3.35(s, 3H)、3.19(m, 2H)、3.86(d, J=6.9Hz, 1H)、4.43(d, J=6.6Hz, 1H)
LRMS(FAB, NBA matrix) m/z 334 [(M+H)⁺; calcd for C₁₄H₂₄NO₆S: 334]

【0101】実施例 22

アルゴン置換下、参考例2記載の方法で得られたβ-ラクトン(10mg, 0.047mmol)をジクロロメタン(1.0ml)に溶解した後、トリエチルアミン(6eq., 0.0282mmol, 39.3μl)と2-メルカプトピリジン(6eq., 0.282mmol, 29.9mg)を加えた。次いで、40℃で1時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC(展開溶媒CHCl₃:MeOH=10:1)で精製して、3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-2-ピリジルチオカルボキシレートを14.0mg(収率92%)を得た。

【0102】¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ 0.79(d, J=6.6Hz, 3H)、0.87(d, J=6.6Hz, 3H)、0.98(d, J=7.6Hz, 3H)、1.58(m, 1H)、2.83(m, 1H)、3.86(d, J=6.9Hz, 1H)、4.43(d, J=6.6Hz, 1H)、7.30~8.2(m, 4H)
LRMS(FAB, NBA matrix) m/z 325 [(M+H)⁺; calcd for C₁₅H₂₁N₂O₄S: 325]

【0103】実施例 23

アルゴン置換下、参考例2記載の方法で得られたβ-ラクトン(10mg, 0.047mmol)をジクロロメタン(1.0ml)に溶解した後、トリエチルアミン(6eq., 0.0282mmol, 39.3μl)と4-メルカプトピリジン(6eq., 0.282mmol, 29.9mg)を加えた。次いで、40℃で8時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC(展開溶媒CHCl₃:MeOH=10:1)で精製して、3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-

一メチル-5-オキソ-2-ピロリジン-4-ピリジルチオカルボキシレートを9.9mg(収率65%)得た。

【0104】¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ 0.79 (d, J=6.6Hz, 3H)、0.87 (d, J=6.6Hz, 3H)、0.98 (d, J=7.6Hz, 3H)、1.58 (m, 1H)、2.83 (m, 1H)、3.86 (d, J=6.9Hz, 1H)、4.43 (d, J=6.6Hz, 1H)、7.30~8.2 (m, 4H)

LRMS (FAB, NBA matrix) m/z 325 [(M+H)⁺; calcd for C₁₅H₂₁N₂O₄S: 325]

【0105】実施例 24

アルゴン置換下、参考例2記載の方法で得られたβ-ラクトン(10mg, 0.047mmol)をジクロロメタン(1.0ml)に溶解した後、トリエチルアミン(6eq., 0.0282mmol, 39.3μl)とホモシステイン(6eq., 0.282mmol, 38.1mg)を加えた。次いで、40℃で15時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC(展開溶媒CHCl₃:MeOH=3:1)で精製して、ホモシステイン-3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジンカルボキシレートを7.5mg(収率45%)を得た。

【0106】¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ 0.79 (d, J=6.6Hz, 3H)、0.87 (d, J=6.6Hz, 3H)、0.98 (d, J=7.6Hz, 3H)、1.58 (m, 1H)、1.83 (m, 2H)、2.52 (m, 2H)、2.83 (m, 1H)、3.86 (d, J=6.9Hz, 1H)、4.43 (d, J=6.6Hz, 1H)、4.55 (m, 1H)、8.00 (bs, 1H)

LRMS (FAB, NBA matrix) m/z 349 [(M+H)⁺; calcd for C₁₄H₂₅N₂O₆S: 349]

【0107】実施例 25

アルゴン置換下、参考例2記載の方法で得られたβ-ラクトン(10mg, 0.047mmol)をジクロロメタン(1.0ml)に溶解した後、トリエチルアミン(6eq., 0.0282mmol, 39.3μl)とN-(2-メルカプト-2-プロピオニル)グリシン(3eq., 0.141mmol, 51.0mg)を加えた。次いで、40℃で15時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取

用TLC(展開溶媒CHCl₃:MeOH=3:1)で精製して、2-S-プロピオニルグリシン-3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジンカルボキシレートを5.3mg(収率30%)を得た。

【0108】¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ 0.79 (d, J=6.6Hz, 3H)、0.87 (d, J=6.6Hz, 3H)、0.98 (d, J=7.6Hz, 3H)、1.35 (d, 3H)、1.58 (m, 1H)、1.83 (m, 2H)、2.52 (m, 2H)、2.73 (m, 1H)、2.83 (m, 1H)、3.86 (d, J=6.9Hz, 1H)、4.22 (m, 1H)、4.43 (d, J=6.6Hz, 1H)、4.55 (m, 1H)、8.00 (bs, 1H)

LRMS (FAB, NBA matrix) m/z 377 [(M+H)⁺; calcd for C₁₅H₂₅N₂O₆S: 377]

【0109】実施例 26

20 アルゴン置換下、参考例2記載の方法で得られたβ-ラクトン(20mg, 0.094mmol)をジクロロメタン(1.0ml)に溶解した後、トリエチルアミン(6eq., 0.0564mmol, 78.6μl)と還元型グルタチオン(3eq., 0.282mmol, 87.0mg)を加えた。次いで、40℃で36時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取用TLC(展開溶媒CHCl₃:MeOH=2:1)で精製して、グルタチオン-3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジンチオカルボキシレートを7.3mg(収率15%)を得た。

【0110】¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ 0.79 (d, J=6.6Hz, 3H)、0.87 (d, J=6.6Hz, 3H)、0.98 (d, J=7.6Hz, 3H)、1.50 (m, 2H)、1.58 (m, 1H)、2.72 (m, 2H)、2.83 (m, 1H)、3.10 (m, 2H)、3.70 (s, 2H)、3.86 (d, J=6.9Hz, 1H)、4.43 (d, J=6.6Hz, 1H)、4.55 (m, 1H)、4.75 (m, 1H)、8.00 (bs, 1H)

40 LRMS (FAB, NBA matrix) m/z 521 [(M+H)⁺; calcd for C₂₀H₃₃N₄O₁₀S: 521]

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁶
C 0 7 D 207:28
213:70)

識別記号 庁内整理番号 F I

技術表示箇所